

数種Troponoidsの過血糖作用並に利尿作用に就て

著者	阿部 昭治
号	25
発行年	1961
URL	http://hdl.handle.net/10097/17658

氏 名 あ べ あき はる
阿 部 昭 治

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 36 年 3 月 8 日

学 位 授 与 の 根 拠 法 規 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項

最 終 学 歴 昭 和 29 年 3 月 東 北 大 学 医 学 部 卒 業

学 位 論 文 題 目 数 種 Troponoids の 過 血 糖 作 用 並 に 利 尿 作
用 に 就 て

論 文 審 査 委 員 東 北 大 学 教 授 寺 坂 源 雄

東 北 大 学 教 授 鳥 飼 龍 生

東 北 大 学 教 授 山 形 徹 一

論文内容要旨

緒 言

Troponoids に就ての研究は、最近科学の諸分野で数多くみられる。医学上に於いても、抗腫瘍、催糖尿病、利尿作用等が指摘されて居る。著者は、これら Troponoids の過血糖作用並びに利尿作用の機転の一端を伺うべく実験を企てた。

実験材料並びに方法

動物は 2 Kg 前後の雄性家兎を、1 週間以上一定飼料で飼育せるものを用い、原則的に一群 3 例とした。供試薬物は、Tropolone (Tr.), Sodium hinokitiolate (H-sod.), 3-Carboxy-4-carboxymethyl-tropolone (CCMT.), Ammonium tropolone-5-sulfonate (ATS.), 3-Carboxy-tropolone (CT.), 4-Methyl-tropolone (MeT.), 2-Chlorotropone (Cl-T.) 及び 3-Bromotropolone-Hg-Complex (BrT-Hg) [以下括弧内の如く略記] で、これらは原則的に、体重 1 Kg 当り 5, 15, 30, 50 及び 70 mg を投与した。

これらの投与に際し、水溶性のものは水溶液とし、難溶水性の CT. 及び Me-T. は Na-塩として溶解せしめ、Cl-T. は 30 mg/Kg 以上投与時には 10% Propylene glycol (PG. と略記) 溶液として、夫々耳静脈内に適用した。又 BrT-Hg のみは、之を水浮遊液として筋肉内注射を行つた。

血糖値の測定は Hagedorn-Jensen 氏法、尿糖は Haines 氏法に拠つた。組織学的検索は斃死せるもの、又は適宜屠殺して、主として脾、肝、腎及び副腎に就て行つた。

実験成績

対照実験：諸種の実験的手技を加えた場合の血糖及び尿量の変化を見るために、家兎を正常位及び背位に固定して蒸留水 1 cc/Kg を注射した。血糖は 2~3 h で最高値 110 mg/dl 前後となり 6 h 後に正常値に復した。又、Cl-T. の溶媒に用いた 10% PG. 1 cc/Kg 投与実験では、血糖値は 2~3 h 後に約 150 mg/dl 迄に上昇し、利尿作用も可成り著明に認められ、尿糖も (±) 程度に証明し得る場合もあつた。

薬物投与実験：後述する如く薬物投与の場合に、大多数例に於いては過血糖作用及び利尿作用が認められたが、一部少数例に於いて過血糖作用は、対照例と同じく殆ど認められず、利尿作用のみ著明に認められた。従つて利尿作用は過血糖に基く二次的作用でなく別個の機転に基くものと考えられたので、項を分けて記述する。

過血糖作用：供試 Troponoids は多くの場合、過血糖作用を認めたが、一部の少数例では然らざるものもあつた。対照実験、薬物実験及び尿糖の出現状態から勘案して、血糖が 130 mg/dl (PG. 溶液を用いた場合は 150 mg/dl) 以上に上昇した場合を薬物本来の作用に依る過血糖作用と断じた。従つて、本作用の認められなかつたものは、対照実験と略同一であつたので本作用の発現率を記述し詳述は略した。実験は既述の如く、原則的に 1 群 3 例とし、投与量は、5~10 mg/Kg の 5 濃度であつたが、各薬物の各投与量に於ける本作用の発現率は、Tr. は夫々

1/3, 2/3, 3/3, 3/3, 3/3; H-sod. は3/3, 3/3, 3/3, 3/3, 3/3; CCMT. は0/3, 0/3, 0/3, 1/3, 2/3; CT. は1/3, 2/3, 3/3, 0/0, 0/0; ATS. は2/3, 3/3, 2/3, 1/1, 0/0; Me-T. は1/3, 2/3, 2/2, 2/2, 1/1; Cl-T. は3/3, 3/3, 2/3, 2/2, 0/0; BrT-Hg. は1/3, 2/3, 2/2, 2/2, 0/0であつた。

一般に, Troponoids 投与に依る血糖曲線の程度は種々であつたが, 曲線形式は個々の薬物及びその投与量に特有なものでなく, 2種の一定の形式を示した。その一つは, 実験例の大多数が示したもので2相性を, 他は3相性の曲線であつた。

前者は, 血糖値は薬物投与後1/2h から急激に上昇し, 2~3hで最高値に達し, 後徐々に下降に向ふ。初期過血糖期と, 之に続く6~12hで更に下降して正常値以下となる低血糖相が出現し, その後漸次恢復に向ふものである。後者は, 過血糖作用の強く現われた極く少数例に認められたもので, 前者と同じく初期過血糖期, 低血糖期と続き, その後血糖は再び上昇を辿り, 遂に正常値を遙かに超えて, 略初期過血糖期と同一程度の過血糖が持続して, 糖尿病の発生を見たものであつた。か様な例は, H-sod. (70 mg/Kg), Me-T. (30 mg/Kg), Tr. (50 mg/Kg) 投与の各1例に認められたに過ぎなかつたが, 何れも血糖値は最高240~260 mg/dℓ前後に迄上昇した。

而して本作用の発現率は既述の如くであつたが, 上昇の程度は発現率と異り, Me-T., Tr. が最強で, 最高値は300 mg/dℓを超えるものもあり, H-sod. が之に次ぎ, Cl-T., BrT-Hg 及びATS. が中等度で最高値は約230 mg/dℓを示し, CT. 及びCCMT. は最も弱く170 mg/dℓであつた。

利尿作用及び尿糖の消長: 尿に関しては, 採尿前30分間の膀胱尿を留置カテーテルで採尿し尿量及び尿糖を測定した。一般に家兎の尿量は個体差著しく, 薬物に依る利尿作用の程度も, 時間的経過に依る変化も一定しない場合が多かつたので, 利尿作用の比較には, 便宜的に1/2, 1, 2, 3, 6hに於ける尿量の算術平均と, 注射前の対照尿量との比を算出し, 個々の例の利尿の概略的指数と考え, 又同一投与群の之等の平均値をもつて, 各薬物各濃度の利尿作用に対する比較検討の基準とした。

被検薬物は全例利尿を認めた。本作用は薬物の種類は勿論その投与量にも大きな影響が認められた。本作用の最も大きかつたものはH-sod. で3.6~5倍の尿量増加を示し, 5mg投与のTr. 及びMe-T., 70mg投与のCCMT. 並びに50mg投与のCl-T. が中等度で約3.5倍, 次いで15mg以上投与のTr., Me-T. 及びATS. で約2.5倍である。BrT.-Hg. 及びCl-T. は之に次ぎ, 約1.5~2.5倍を示し, ATS. (5mg), BrT.-Hg. (50mg) は最少であつた。

病理組織学的検索: 脾はBouin氏2倍液で固定後Gomori染色して, 他はH. E.染色して検鏡した。

脾: 間質及び脾実質細胞には著変なく, 脾に於ける変化は, ラ氏島β細胞に著しい。即ちβ細胞は膨化, 顆粒変性から壊死に至る各種退行性を示し, 殊に三相性曲線を示した例では, 全く壊死に陥つた。

腎: 糸球体は所見がないか, あつても軽度の充血, 細胞膨化を認めたに過ぎなかつたが, 細尿管主部の上皮に著変を認め, 核消失, 空胞変性又は壊死性変化を認めた。これらの変化も脾に於けると同様Tr., H-sod., Me-T. 投与例に著しい所見を認めた。

副腎: 皮質に限り所見を認めた。併し此の場合もTr., Me-T. に限つて軽度の変化を認めたに過ぎなかつた。

肝：一般に所見は殆どなかつたが、A.T.S. 投与例に限り、広範な脂肪変性空胞変性を認めた。

考 按

著者の実験に就て若干の考按を加うるに、先ず過血糖作用の機転に就ては、本作用の程度と β 細胞の障害の程度が平行し、而も、肝、副腎に於ける組織的变化の軽度を点から考えて、Insulin (以下「イ」と略記) が密接に関係して居ると考えられる。

先ず二種の血糖曲線に就て「イ」との関係から考按して見たい。三相性のものは二相性のものに比し β 細胞の障害が強いことは既述した。

Alloxan 糖尿病家兎は、 β 細胞数が、正常時の $1/4 \sim 1/6$ 以下に減少して居ると云われて居る。従つて、著者の実験で2相性のものは変性壊死に陥つた β 細胞数がこの限界以上に達しなかつたもので、この限界以上に壊死した場合には3相性変化を示すものと考えられる。

即ち薬物投与に依つて、 β 細胞が侵され、「イ」分泌の減少停止に依つて過血糖が出現し、次いで β 細胞の或るものは恢復し始めて再び分泌し始め、或るものは崩壊する。崩壊に際して、 β 細胞内の「イ」は放出され「イ」の分泌過剰となり低血糖相を来す。その後は恢復する β 細胞と壊死するものとの比が前述の限界を超えるか否かに依つて、二様の血糖曲線をとる。

次に、 β 細胞のみ撰別的に侵される点に就て考按するとAlloxan 糖尿病発生に関して、亜鉛説とグルタチオン説(以下「グ」と略す)がある。

亜鉛説は、 β 細胞にZnが多量に存する事実を根拠としたもので、体内にZn結合性をもつ原形質毒が導入されると、特にZnの多い β 細胞と結合し、之を障碍すると云うものである。

Troponoids は、高度の不飽和性を持ち、容易に金属と結合して錯塩を作る。従つて、 β 細胞の原形質に対する毒作用の強弱に依つて、血糖作用の程度も決定されると考えられる。

「グ」説に依れば、細胞代謝では、「グ」及びCystin (—SH基を有する蛋白体) が重要であつて、 β 細胞は他の体細胞に比して「グ」が少いと云う仮説に立つて、若し体内に「グ」及び—SHと結合し、これを代謝系から除外する物質が入ると、細胞は壊死すると云う。

他方、Dimethyl-Alloxanでは催糖尿病作用がないことから、催糖尿病作用を示すには、分子内にlabile-Hの存在、即ちKeto-enol-tautomerieであることが必要とする報告がある。このHが「グ」及び—SHと結合して細胞を破壊せしめると考えられる。而るにTropoloneはEnol型であるが、Keto型の存在を肯定すべき化学反応も多く認められる点からTroponoidsもKeto基の部分で「グ」及び—SHと結合して β 細胞を破壊するものと考えられる。

次に、利尿作用に就ては、過血糖作用の認められなかつた例にも本作用は認められる点から、糖尿に依る二次的作用でなく、腎への直接作用と考えられる。

腎に於ける利尿作用はG.F.R.の増大も勿論であるが、細尿管主部に於ける再吸収抑制が最大の要因である。この部に於ける組織学的変化の大きい程利尿作用の大きい事実から、この再吸収抑制がTroponoidsの利尿作用の主役を演ずるものであろう。又、糸球体の細胞膨化充血が認められ更にH-sod.を静注した時に、30分以内に投与量の60~70%が排泄されると云う報告もあるので、この部を通過する薬物の濃度も可成り大きい点を考え併せると、糸球体の透過性も可成り増加して居ると考えられる。利尿に就ての考按は、Troponoidsの利尿作用をクリアランス法で検討した報告ともよく一致する。

結

論

8種のTroponoidsを家兎に投与し、血糖、尿量及び尿糖の消長を追求し、併せて二三の關聯臓器の組織学的検索を行つて、下記の結論を得た。

1. 供試Troponoidsは何れも過血糖作用及び利尿作用を有する。血糖作用は、Tr., Me-T. 及びH-sod.が最も強く、Cl-T., BrT-Hg, ATSが之に続きCT.及びCCMT.が最も弱い。

利尿作用は、H-sod.が最も強く、Tr., Me-T., CCMT(50mg以上)が之に続き、ATS., CT. 及びCCMT.(30mg以下)が最も弱い。

2. 過血糖曲線は、概ね、2相性消長をとり恢復するが、Tr., Me-T. 及びH-sod.投与の一部の例に見られたる相性消長をとつて、糖尿病の発症を見たものとの二形式がある。

3. 組織学的所見は、膵の β 細胞は強く侵され、特に糖尿病の発症を見た場合は大半の β 細胞は壊死に陥る。腎に於ては、尿細管主部が侵される。

4. 利尿作用は、過血糖に基づく二次的利尿でなく、直接腎に働くものである。

5. 過血糖作用は β 細胞と、利尿作用は尿細管主部の障害の程度とよく一致する点から、前者は「イ」分泌の抑制、後者は再吸収抑制が主に作用すると見做される。

審 査 結 果 要 旨

先に八巻等は本属薬物が利尿作用を有することを指摘したが岡本等は過血糖作用のあることをも確認した。

よつて著者は本属薬物の示す利尿作用が過血糖作用による二次的のものか或は全く別個の機転によつて起るものかを検討し更に本属薬物の示す過血糖の投与量や時間的経過による推移等を詳しく検討した。

供試薬物はTropolone (Tr.), Sodium hinokitiolate (H-Sod.), 3-Carboxy-4-Carboxymethyl-tropolone (CCMT.), Ammonium tropolone-5-Sulfonate (ATS.), 3-Carboxy-tropolone (CT.), 4-methyl-tropolone (Me-T.), 2-Chlorotropone (Cl-T.) 及び 3-Bromotropolone-Hg-Complex (BrT.-Hg) の8種であつた。

実験の結果によれば叙上8種の薬物はどれも利尿作用並に過血糖作用を有することを確認し得たが作用強度から見ると利尿作用にあつてはH-Sod.が最大で50mg以上ではTr., Me-T., CCMT., 30mg以下ではATS., CT., CCMT.の順であり、過血糖作用にあつてはH-Sod, Me-T., Tr., Cl-T., BrT.-Hg., ATS., CT., CCMT.の順であつた。又用量の如何により過血糖作用を示さず利尿作用のみ明らかな場合があつた。之等の関係から本属薬物の利尿作用は糖尿による二次的のものでなく薬物の本来の作用であると結論した。

過血糖作用は薬物の異なるに従いその程度に差異があつたが薬物の種類及び投与量には関係なく、薬物投与後2-3時間で最高に達し、その後徐々に下降する初期過血糖相と、その後正常以下にまで下降してやがて正常に復する低血糖相とからなる2相性曲線を描くものが大多数であつたが、Tr., Me-T.等の如き著明な作用を示す薬物にあつては再び過血糖相が現れた。かく過血糖作用には2相性のものと3相性を示すものの2形式が見られた。

病理組織学的所見としては膵では過血糖作用の強いもの程 β -細胞の変性著しく、殊に糖尿病発症例ではその大半は壊死に陥つた。 α -細胞、膵実質細胞には病的所見は認められなかつた。腎に於ては利尿作用の著明な薬物では細尿管主部に著変を示した。肝、副腎に於ける変化は概して軽微であつた。

以上著者の研究は化学的並に生物学的に注目されて居る本属薬物に就てその利尿作用並に過血糖作用に就て詳しく検討すると共に両作用の発現機転に対し重要な知見を加えたものと云うべくその業績は学位授与に値するものと認められる。